

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Leonora Muhadri

**Antihipertenzivna terapija u
hospitaliziranih bolesnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Leonora Muhadri

**Antihipertenzivna terapija u
hospitaliziranih bolesnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinici za unutarnje bolesti KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Živke Dika, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS SKRAĆENICA

ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

AH - arterijska hipertenzija

AHT – antihipertenzivna terapija

ALLHAT studija – studija o liječenju hipertenzije i hiperlipidemije radi sprječavanja srčanog infarkta (engl. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

ARBs - blokatori angiotenzinskog receptora = sartani (engl. angiotensin II receptor blockers)

AT - arterijski tlak

BHP – benigna hiperplazija prostate

CS – Kušingov sindrom (engl. Cushing's syndrome)

CYP - citokrom P450 enzim (engl. cytochrome P450)

DALY - mjera za „Godine izgubljenog zdravog života“ (engl. Disability Adjusted Life Year)

DAT – dijastolički arterijski tlak

ESH-ECS smjernice – smjernice Europskog društva za hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju (engl. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines)

GF - glomerularna filtracija

GFR - brzina glomerularne filtracije (engl. glomerular filtration rate)

HD - hemodijaliza

KDIGO - Organizacija stručnjaka s ciljem poboljšanja liječenja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (engl. Kidney disease: improving global outcomes)

KMAT – kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MAO inhibitori – inhibitori monoaminoksidaze

MV – minutni volumen

NO – dušični oksid

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (engl. nonsteroidal anti inflammatory drugs)

OCP – oralna kontracepcijska pilula (engl. oral contraceptive pill)

OSA – opstruktivna apneja u snu (engl. obstructive sleep apnea)

PD – peritonejska dijaliza

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

SAT – sistolički arterijski tlak

TCA – triciklički antidepressivi

WCH – hipertenzija bijele kute (engl. White coat hypertension)

Sadržaj

1. SAŽETAK.....	1
2. SUMMARY	2
3. UVOD	3
4. OPČENITO O ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJU.....	4
4.1. Definicije arterijske hipertenzije	4
4.2. Epidemiologija arterijske hipertenzije.....	6
4.3. Podjela arterijske hipertenzije.....	7
4.3.1. Primarna (esencijalna) hipertenzija.....	7
4.3.2. Sekundarna hipertenzija.....	7
4.4. Dijagnostika arterijske hipertenzije.....	9
4.5. Liječenje arterijske hipertenzije	10
5. ANTIHIPERTENZIVI	12
5.1. Diuretici	13
5.2. Simpatolitici	14
5.2.1. Simpatolitici sa središnjim djelovanjem	14
5.2.2. Beta-blokatori.....	15
5.2.3. Alfa-blokatori.....	16
5.3. Vazodilatatori	18
5.4. Inhibitori angiotenzin-inhibirajućeg enzima.....	19
6. ANTIHIPERTENZIVI U HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA	20
6.1. Liječenje novo dijagnosticirane arterijske hipertenzije u hospitaliziranih bolesnika	20
6.2. Antihipertenzivna terapija u bolesnika hospitaliziranih zbog liječenja hipertenzije.....	21
6.3. Antihipertenzivna terapija u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom hospitaliziranih zbog neke druge bolesti	23

6.4. Antihipertenzivna terapija u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti.....	25
6.5. Antihipertenzivna terapija u hospitaliziranih kroničnih bubrežnih bolesnika.....	26
6.6. Antihipertenzivna terapija u hospitaliziranih trudnica.....	28
6.7. Antihipertenzivna terapija u hipertenzivnoj krizi	31
6.8. Antihipertenzivna terapija perioperativno u bolesnika s arterijskom hipertenzijom	33
7. ZAKLJUČAK.....	35
8. REFERENCE	36
9. ZAHVALA.....	46
10. ŽIVOTOPIS.....	47

1. SAŽETAK

Antihipertenzivna terapija u hospitaliziranih bolesnika.

Autor: Leonora Muhadri

AH je definirana kao trajno povišenje sistoličke (≥ 140 mmHg), dijastoličke (≥ 90 mmHg) ili obiju vrijednosti AT-a u mirovanju. U 90-95% slučajeva se radi o primarnoj AH čiji uzrok je nepoznat. AH poznata uzroka naziva se sekundarnom AH, povezana je s bolestima bubrega, krvnih žila, srca i endokrinog sustava.

Hospitalizirani bolesnici češće mogu imati povišeni AT u odnosu na nehospitalizirane, jer su izloženi stresu, boli, neinvazivnim i invazivnim medicinskim procedurama. Perioperativna kontrola AT-a je vrlo važna jer postupci prije, tijekom i poslije operacije mogu uzrokovati mnogo veće varijacije u vrijednostima AT-a i srčane frekvencije nego u normotenzivnih. Vrlo je važno propisati odgovarajuću AHT jer neliječena i nekontrolirana AH može uzrokovati životno ugrožavajuće stanje hospitaliziranih bolesnika. Istraživanja su pokazala da sniženje AH ima zaštitni učinak na ciljne organe. Sniženje AT-a smanjuje incidenciju moždanog udara, infarkta srca, zatajenja srca, bolesti perifernih arterija i bolesti bubrega.

Uz medikamentozno liječenje AH u hospitaliziranih bolesnika, ne smije se zaboraviti i važna uloga nefarmakoloških mjera koje uključuju smanjen unos soli, smanjenje tjelesne mase te prestanak pušenja.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, hospitalizirani bolesnici, antihipertenzivna terapija.

2. SUMMARY

Antihypertensive therapy in hospitalized patients

Author: Leonora Muhadri

Hypertension is defined as a sustained increase in systolic (≥ 140 mmHg), diastolic (≥ 90 mmHg) or both blood pressures at rest. The most common is hypertension of unknown cause. Hypertension of known cause is called secondary hypertension and may be associated with kidney disease, artery disease, heart diseases, or disease of the endocrine system. Hospitalized patients are more likely to have increased blood pressure because they are exposed to stress, pain, and non-invasive and invasive medical procedures. Perioperative control of blood pressure is very important because in hypertensive patients procedures before, during, and after the operation cause many more variations of blood pressure and heart rate than in normotensive patients.

It is very important to prescribe antihypertensives appropriately and at the right time since hypertension in those patients can cause life-threatening conditions. Recent studies have shown that blood pressure decrease has a protective effect on target organs because it reduces the incidence of stroke, myocardial infarction, heart failure, peripheral artery disease, and kidney disease. In addition to antihypertensive therapy, we should not forget lifestyle modifications such as reduced salt intake and smoking cessation.

Keywords: hospitalized patients, hypertension, antihypertensive therapy.

3. UVOD

AH je vodeći čimbenik rizika za sveukupnu smrtnost u svijetu i najveći javnozdravstveni problem današnjice u razvijenim i u nerazvijenim zemljama svijeta. Istraživanja su pokazala da je 2000. godine 1/4 svjetske odrasle populacije, odnosno oko milijardu ljudi imalo AH (1). Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2015. godine povišen SAT je bio uzrokom 10,4 milijuna smrti (2). U Hrvatskoj je 2003.godine zabilježeno da 44,2% stanovništva ima AH, što znači da imaju AT $\geq 140/90$ mmHg ili uzimaju AHT (3). Prema rezultatima studije "Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH)" učestalost AH u Hrvatskoj je iznosila 37,5% (4).

AH u hospitaliziranih bolesnika je česta pojava. Prema posljednjim nacionalnim podacima odjela za medicinu na sveučilištu u Miami, 301 000 hospitaliziranih bolesnika je bilo hospitalizirano primarno zbog AH, a 9 003 000 bolesnika hospitaliziranih zbog neke druge smetnje imalo je AH (5). Cilj liječenja i kontrole povišenog AT-a u hospitaliziranih bolesnika je spriječiti nepotrebno otkazivanje medicinskih postupaka i moguću progresiju oštećenja ciljnih organa. AH je neovisni čimbenik rizika za cerebrovaskularne incidente, srčane bolesti, srčano zatajenje i bubrežne bolesti (6). Zbog navedenog, vrlo je bitno liječiti AH. Često je bolnica prvo mjesto dijagnosticiranja AH (7). Neki liječnici propisuju AHT bolesnicima koji su hospitalizirani zbog nekog drugog razloga bez prethodnog pregleda bolesnika i time mu mogu štetiti. Prema istraživanjima, samo je 7,5 hospitaliziranih bolesnika pregledano prije uvođenja AHT (8). Na raspolaganju je mnogo antihipertenzivnih lijekova koji mogu uspješno sniziti AT, ali je zadatak liječnika odlučiti kada i koji antihipertenziv je potrebno dati s obzirom na komorbiditete bolesnika i moguće nuspojave. Najčešće se propisuju tiazidski diuretici, beta-blokatori, ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala (9). U liječenju AH u hospitaliziranih bolesnika česta je praksa brzog sniženja AT-a, koji je $\geq 180/120$ mmHg, intravenskom terapijom antihipertenziva. Ovaj način liječenja se u zadnje vrijeme sve više kritizira i napušta jer je dokazano da nema potrebe za brzim sniženjem AT-a ako nisu nastupili znakovi i simptomi oštećenja organa (10). U ovome radu ću na početku pisati o arterijskoj hipertenziji i antihipertenzivima koji su na raspolaganju za liječenje AH, a zatim ću pisati o AHT s obzirom na skupinu bolesnika ili bolest koja je česta u bolničkim odjelima.

4. OPĆENITO O ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJU

4.1. Definicije arterijske hipertenzije

AH je kronična bolest u kojoj je vrijednost AT-a $\geq 140/90$ mmHg, ustanovljena nakon dva ili više mjerenja u ambulantu nakon inicijalnog probira (11). Najčešće se dijagnosticira u srednjoj životnoj dobi, s dobi se povećava njena učestalost (12). Postoje tri stadija AH. U I. stadiju SAT je od 140 do 159 mmHg, a DAT je 90 do 99 mmHg. U II. stadiju SAT je 160-179 mmHg, a DAT je 100-109 mmHg. U III. stadiju SAT je ≥ 180 mmHg, a DAT je ≥ 110 mmHg. Izolirana sistolička hipertenzija je stanje u kojemu je povišen SAT, a DAT je uredan. Ovo stanje je često u bolesnika starije životne dobi. 90% bolesnika iznad 70 godina ima izoliranu sistoličku hipertenziju (13). Izolirana sistolička hipertenzija se obično prezentira SAT-om ≥ 140 , a DAT-om < 90 mmHg. Izolirana dijastolička hipertenzija se prezentira DAT-om ≥ 90 mmHg, a SAT je uredan (< 140).

Bolesnici s miješanom sistoličko/dijastoličkom hipertenzijom imaju tlak $\geq 140/90$ mmHg. Granične vrijednosti tlaka u KMAT-u niže su za nekoliko mmHg od onih dobivenih živinim tlakomjerom tako da se AH definira prema AT-u u ordinaciji mjerenim živinim tlakomjerom $> 140/90$ mm Hg, a prema KMAT-u $> 130/80$ mm Hg. S obzirom na način mjerenja AT-a granične vrijednosti za AH su kako slijedi: ambulantno mjeren AT 140/80 mmHg, KMAT prosječni 24-satni tlak 130/80 mmHg, KMAT prosječni dnevni tlak 135/85 mmHg, KMAT prosječni noćni tlak 120/70 mmHg, kućno mjerenje tlaka 130-135/85 mmHg (14).

Prema smjernicama ESH-ECS iz 2013. godine, hipertenzija bijele kute (WCH) je definirana povišenim vrijednostima AT-a koje su $\geq 140/90$ mmHg u mjerenjima u ambulantu, a normalnim vrijednostima AT-a, tj. $< 140/90$ mmHg u mjerenjima izvan ambulate. Maskirana hipertenzija je definirana povišenim vrijednostima AT-a ($\geq 140/90$ mmHg) u mjerenjima izvan ambulate, a normalnim vrijednostima AT-a ($< 140/90$ mmHg) u mjerenjima u ambulantu. Rezistentna hipertenzija je definirana nemogućnošću dosizanja ciljnog AT-a unatoč AHT koja se sastoji od tri antihipertentiva iz različitih grupa, tj. različitog mehanizma djelovanja (15). Maligna hipertenzija je pojam koji se polako napušta, a odgovara stanju u kojemu je uz AH prisutno oštećenje ciljnih organa što obično vodi do hipertenzivne retinopatije III. i IV. stupnja, encefalopatije i/ili akutne nefroskleroze. Maligna hipertenzija je obično povezana s DAT-om > 120 mmHg, iako se može javiti i u bolesnika s akutnim glomerulonefritisom i preeklampsijom pri DAT-u < 100 mmHg (16). Hipertenzivna urgencija je asimptomatsko stanje teške hipertenzije (najčešće DAT > 120 mmHg) u kojemu

nije došlo do oštećenja ciljnih organa (17). Hipertenzivna emergencija je hitno stanje teške hipertenzije (najčešće DAT >120 mmHg) u kojemu je došlo do oštećenja ciljnih organa. Vrijednosti DAT-a ne moraju nužno biti >120 mmHg da bi se stanje povišenoga AT-a proglasilo urgencijom ili emergencijom (18).

4.2. Epidemiologija arterijske hipertenzije

Prema rezultatima „Hrvatske zdravstvene ankete“(HZA) iz 2003. godine koja je obuhvatila 9.070 osoba u dobi 18 i više godina, AH ima 44,2% (95% CI = 42,6-45,9, CV = 1,9) stanovništva, i to 45,6% muškaraca i 43,0% žena (19). U studiji „Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj“ (EH-UH) utvrđena dobi prilagođena prevalencija hipertenzije je iznosila 37,5% . U našoj populaciji, kao i u većini drugih, prevalencija AH raste s dobi u oba spola. Prema rezultatima EH-UH-a ona je izrazitija u muškaraca prije pete dekade, a nakon tog razdoblja u žena . Svjesnost o AH u studiji EH-UH visoka je i iznosi 72,6% te je viša u žena i raste s dobi (20).

Prema pokazatelju DALY (engl . Disability Adjusted Life Year) ustanovilo se da se hipertenzija u Hrvatskoj nalazi na drugom mjestu ljestvice s udjelom od 13,8%, a u Europskoj regiji SZO-a na prvom mjestu, iako s manjim udjelom (12,8%) (21). Kliničke posljedice AH su predominantno vaskularne. Dodatno, AH dovodi do hipertrofije lijeve klijetke zbog opterećenja srčanog mišića većim AT-om što može rezultirati srčanim zatajenjem. Hipertenzivni bolesnici imaju dva puta veći rizik infarkta miokarda i bubrežnih bolesti, tri puta veći rizik obolijevanja od perifernih vaskularnih bolesti i četiri puta veći rizik srčanog zatajenja (22).

4.3. Podjela arterijske hipertenzije

4.3.1. Primarna (esencijalna) hipertenzija

U primarnu hipertenziju spada 90-95% AH koja je nastala bez postojanja jasne podležće bolesti. Patogeneza primarne hipertenzije nije u potpunosti jasna, no pretpostavlja se da je primarna hipertenzija rezultat genetske predispozicije i vanjskih čimbenika koji nepovoljno djeluju na kardiovaskularni i renalni sustav i funkciju (23). Primarna hipertenzija je dva puta češća u osoba čiji roditelji imaju AH. Procjenjuje se da nasljedni čimbenici pridonose nastanku AH oko 30% (24). Najčešći uzrok nastanka primarne hipertenzije je pretilost i povećana konzumacija soli (>6000mg na dan), što u kombinaciji s porastom dobi bolesnika povećava vjerojatnost povišenja AT-a. U žena u menopauzi raste incidencija AH jer zbog hormonalnih promjena, prvenstveno zbog smanjenog lučenja estrogena, nestaje protektivni učinak estrogena na krvne žile (25). Osobine ličnosti su isto važan uzrok nastanka primarne hipertenzije. Tip ličnosti A je često izložen stresu, a poznato je da dugotrajna izloženost stresu povisuje AT (26). Smanjena tjelesna aktivnost i sjedilački način života povisuju rizik nastanka primarne hipertenzije (27), osim toga povisuju i rizik nastanka šećerne bolesti i hiperlipidemije koji također pridonose razvoju primarne hipertenzije (28).

4.3.2. Sekundarna hipertenzija

Bolesti bubrežnog parenhima su najčešći uzrok sekundarne hipertenzije; 5% bolesnika sa AH imaju podležću bolest bubrega. U tih bolesnika je smanjena GF i smanjeno izlučivanje soli, aktivira se RAAS, posljedično dolazi do prekomjerne aktivnosti simpatičkog sustava koji uzrokuje AH (29). Uzrok naglome povišenju AT-a, tj. sekundarne hipertenzije može biti renovaskularna hipertenzija u kojoj dolazi do stenoze jedne ili obiju renalnih arterija ili njihovih ogranaka. Renovaskularna hipertenzija može biti potvrđena tek ako je došlo do poboljšanja nakon korekcije stenoze (30). Sekundarnu hipertenziju uzrokuju i neki sindromi. Primarni aldosteronizam je sindrom karakteriziran prekomjernom produkcijom aldosterona koji dovodi do retencije natrija i AH obično popraćene hipokalijemijom i metaboličkom alkalozom (31). U CS dolazi do prekomjerne produkcije kortizola i posljedično do retencije natrija, tj. povišenja AT-a (32). Tumori, kao što je feokromocitom, uzrokuju AH zbog produkcije katekolamina, najčešće noradrenalina (33). Drugi uzroci

sekundarne hipertenzije su koarktacija aorte, bolesti štitnjače kao što su hipertireoza, hipotireoza te medularni karcinom štitnjače, OSA, AH uzrokovana lijekovima ili drogom (NSAIL, steroidi, antidepresivi, nazalni dekonjestivi, kokain, ciklosporin) i Liddleov sindrom poznat kao i pseudohiperaldosteronizam (34).

4.4. Dijagnostika arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija se dijagnosticira mjerenjem AT-a tlakomjerom. Dijagnoza AH se postavlja ako je AT povišen u dva druga pregleda nakon inicijalnog probira (14). Najvažnije je pravilno izmjeriti AT. U ordinaciji liječnika obiteljske medicine bolesnik je u najvećem slučaju mjerenja u sjedećem položaju, leđima naslonjen na naslon stolice, bez razgovora 5 minuta prije mjerenja, noge mirno položene dodirujući punim stopalima pod. Prvi prvom pregledu obavezno je izmjeriti AT na obje ruke. Ukoliko je razlika u SAT-u veća od 20 mmHg i/ili razlika u DAT-u veća od 10 mmHg u više uzastopnih mjerenja, potrebno je tražiti uzrok tomu (35). Također, prvi prvom pregledu potrebno je izmjeriti i AT odmah po ustajanju i 5 minuta nakon stajanja. Ako je velika razlika u vrijednostima tlaka neposredno nakon ustajanja i 5 minuta poslije, sumnjamo na sekundarnu hipertenziju (feokromocitom, aldosteronizam, renovaskularna hipertenzija) ili vagalnu neuropatiju u bolesnika sa šećernom bolesti. Ukoliko postoji razlika AT-a na rukama, kao relevantna vrijednost uzima se ona viša i ubuduće se tlak mjeri na toj ruci. AT se mjeri tri puta s razmakom od jedne minute. Ako je razlika veća od 5 mmHg, učini se aritmetička sredina izmjerenih vrijednosti zadnjih dva mjerenja (36). Danas uz ordinacijsko mjerenje, veliku važnost ima i kućno te kontinuirano mjerenje AT-a (KMAT). U slučaju da bolesnik ima dokazanu AH i uzima AHT, mjerenje AT-a je važno provoditi kako bismo utvrdili je li terapijom postignuta kontrola AT-a, odnosno ciljne vrijednosti AT-a ($\leq 140/90$ mmHg). Ordinacijsko mjerenje AT-a baždarenim živinim tlakomjerom i dalje je glavna metoda mjerenja u svakodnevnom kliničkom radu, iako ograničenja ove metode postaju sve očitija (37). Neke studije su pokazale da 24-satno mjerenje AT-a može biti snažniji pretkazatelj razvoja terminalnog zatajenja bubrega, kardiovaskularnih bolesti i smrtnoga ishoda (38). Pomoću KMAT-a se može dobiti potpunija slika o kretanjima AT-a, a i srednje vrijednosti izmjerene ovom metodom najviše odgovaraju stvarnim vrijednostima (39). Kao što je već spomenuto, postoji i kućno mjerenje AT-a. Iako je ono često manje precizno, ima važnu ulogu u praćenju bolesnika. Dakle, kućno mjerenje samomjeračima ne može potpuno zamijeniti KMAT, ali služi kao dodatni izvor informacija u dijagnosticiranju i odlučivanju o terapiji.

Prema svemu navedenome, može se zaključiti da je pravilno kombiniranje više načina mjerenja jedini ispravan put prema točnoj dijagnozi, odabiru potrebne terapije te procjeni rizika od razvoja kardiovaskularnih i kroničnih bubrežnih bolesti (37).

4.5. Liječenje arterijske hipertenzije

AH se liječi kombinacijom antihipertenziva i promjenom životnih navika. U mlađih osoba bez komorbiditeta, bez pozitivne obiteljske anamneze i novo dijagnosticiranom AH I. stupnja preporučuje se pokušati liječiti AH bez lijekova, samo promjenom životnih navika. Prvenstveno treba smanjiti tjelesnu masu u bolesnika sa prekomjernom tjelesnom težinom ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) i u pretilih bolesnika ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$). Cilj je smanjiti dnevni unos hrane za 500-1000 kcal, povećati dnevnu fizičku aktivnost (stepenice umjesto lifta, pješaćenje umjesto vožnje), uvesti vježbanje u većini dana u tjednu. Vrlo veliki doprinos u smanjenju AT-a ima i redukcija unosa soli, cilj se smanjiti unos soli ispod 6 g dnevno. Smanjiti unos alkoholnih pića budući da je poznato da konzumiranje više od dva alkoholna pića dnevno povišuje AT. Prehrana bogata voćem, povrćem, ribom i redukcijom konzumacije crvenog mesa i prerađevine ugljikohidrata smanjuje AT ne samo posredno smanjenjem tjelesne težine, nego djeluje i neposredno na kvalitetu krvnih žila (40).

Liječenje AH antihipertenzivima je individualizirano s obzirom na dob, komorbiditete, stupanj AH, interakciju s drugim lijekovima i nuspojave budući da odabiremo vrstu, broj i dozu antihipertenziva koji su najprikladniji za određenog bolesnika. U mnogih se bolesnika s blagom AH-om AT može držati pod kontrolom samo s jednim antihipertenzivom. Međutim, većina zahtijeva primjenu dvaju ili više antihipertenziva. Monoterapija AH može biti tijazidski diuretik, beta-blokator, ACE inhibitor, ARBs ili blokator kalcijevih kanala. Ako se kontrola AT-a ne može postići jednim lijekom uvode se u terapiju antihipertenzivi iz različitih skupina i obično se postiže sniženje AT-a uz dobru sigurnost i kontrolu. Ako diuretik nije prvi lijek, obično se bira kao drugi lijek. Ako su potrebna tri lijeka, kombinacija beta-blokatora, ACE inhibitor ili ARBs i diuretika je obično djelotvorna. U izbor antihipertenziva uvelike utječe komorbiditet. U bolesnika sa šećernom bolesti i bubrežnim bolestima s proteinurijom u liječenju AH se primjenjuje ACE inhibitor ili ARBs. U bolesnika s anginom pectoris blokatori kalcijevih kanala su lijek izbora. U bolesnika s kroničnim zatajenjem srca lijekovi izbora su: beta-blokatori, diuretici, ACE inhibitori ili ARBs i hidralazin. Bolesnici koji istodobno imaju BHP i AH su kandidati za liječenje AH selektivnim alfa-blokatorom. S obzirom na velike terapijske mogućnosti u liječenju AH očekivalo bi se uspješno liječenje AH, no nažalost nije tako. Uzrok loše kontrole AT-a je najčešće nepridržavanje i neuzimanje propisane terapije. Drugi uzroci uključuju neadekvatnu primjenu diuretika s povećanim intravaskularnim volumenom, uporaba TCA, NSAIL, psihostimulansa (amfetamin, kokain),

pretjerani unos kofeina ili uporaba OCP, što sve može interferirati s djelovanjem nekih antihipertenziva ili izravno povišuje AT (41).

5. ANTIHIPERTENZIVI

Svi antihipertenzivni lijekovi djeluju na jedno ili više od četiri kontrolnih mjesta (otporničke arteriole, venule, udarni volumen srca, bubrege) i ostvaruju svoje učinke modificirajući fiziološke mehanizme kontrole AH. Lijekovi su klasificirani prema načelu primarnog zahvatnog mjesta djelovanja ili mehanizma djelovanja. Budući da su im mehanizmi slični, lijekovi iz iste skupine imaju i slične neželjene učinke. Prema tome, postoje 4 skupine antihipertenziva: diuretici, simpatolitici, izravni vazodilatatori, inhibitori RAAS. Diuretici snižuju AT smanjujući razinu natrija i volumen krvi, a možda i nekim drugim mehanizmima. Simpatolitici snižuju AT smanjujući periferni otpor, inhibirajući srčanu akciju i povećavajući volumen kapacitantnih žila (ova posljednja dva učinka smanjuju MV). Simpatolitici se dalje dijele na temelju mehanizma/mjesta djelovanja u simpatičkom refleksnom luku (baroreceptor u karotidnom sinusu, jezgra zajedničkog puta, vazomotorički centar, autonomni ganglij, okončina simpatičkog živca, alfa ili beta receptori). Izravni vazodilatatori snižuju AT relaksirajući glatke mišiće stijenki krvnih žila tako šireći otporničke krvne žile i povećavajući volumen kapacitantnih krvnih žila. Inhibitori RAAS smanjuju periferni otpor i volumen krvi. Kombiniranjem dvaju ili više lijekova iz različitih skupina možemo dobiti bolju djelotvornost lijeka i, u nekim slučajevima, bolju podnošljivost lijeka (41).

5.1. Diuretici

Diuretici snizuju AT prvenstveno zbog sniženja tjelesnih zaliha natrija. No, u početku, prvih 6-8 tjedana, oni snizuju AT zbog smanjenja volumena krvi i minutnog volumena, pri čemu periferni otpor može narasti. Nakon tog početnog vremena minutni volumen se normalizira, a periferni otpor se počinje smanjivati. Diuretici djelotvorno snizuju AT za oko 10-15 mmHg u većine bolesnika i često su i sami dostatni za uspješno liječenje AH I. stupnja. U težoj se hipertenziji rabe u kombinaciji sa simpatoliticima ili vazodilatatorima kako bi antagonizirali zadržavanje natrija kojemu ti lijekovi pogoduju. Dakle, diureticima će se posljedično smanjiti volumen u krvnim žilama (npr. na 95% normalne vrijednosti) i na taj način će se rasteretiti već promijenjene krvne žile. U teškoj hipertenziji će se moći uspješno kontrolirati AT jedino u kombinaciji s diureticima. Tijazidski diuretici (npr. hidroklortijazid) prikladni su za bolesnika s blagom ili umjerenom AH, urednom funkcijom srca ili blažim zatajenjem srca i urednom bubrežnom funkcijom. Diuretici Henleove petlje (npr. furosemid) su snažniji diuretici i nužni su za kontrolu teške AH kada je zadržavanje natrija pojačano, kao npr. u kroničnom srčanom zatajenju, bolestima bubrega u kojima je GF smanjena ispod 30-40 mL/min i ciroze jetre. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, epleronon) koriste se kod uporabe drugih diuretika koji uzrokuju pretjerani gubitak natrija (furosemid), kod kroničnog srčanog zatajenja i u hiperaldosteronizmu. Česta nuspojava diuretika je hipokalijemija koja se može smanjiti redukcijom unosa soli prehranom jer smanjenjem reapsorpcije natrija se smanjuje gubitak kalija. Diuretici mogu uzrokovati pretjeran gubitak magnezija, netoleranciju glukoze, hiperlipidemiju, napadaj gihta. Diuretici koji štede kalij mogu uzrokovati hiperkalijemiju, posebno u ljudi s reduciranom bubrežnom funkcijom i u ljudi koji se liječe ACE inhibitorom ili ARBs-om. Spironolakton može uzrokovati ginekomastiju (41).

5.2. Simpatolitici

Smatraju se najdjelotvornijim lijekovima u liječenju umjerene i teške AH. Dijelimo ih na simpatolitike sa središnjim djelovanjem, blokatore ganglija, blokatore adrenergičnih neurona i blokatore adrenergičnih receptora. Blokatori ganglija su izbačeni iz uporabe zbog velikih nuspojava nastale zbog simpatoplegije i parasimpatoplegije. Blokatori adrenergičnih neurona (npr. gvanetidin, rezerpin) vrlo se rijetko koriste zbog nuspojava najčešće vezane uz mozak i probavni sustav. U osoba liječenih gvanetidinom uz istodobnu primjenu bezreceptnog simpatomimetika (npr. kod liječenja prehlade) mogu uzrokovati AH. Njihova indikacija je liječenje AH koja je rezistentna na kombinaciju 3 antihipertenziva maksimalno optimalnih doza (41).

5.2.1. Simpatolitici sa središnjim djelovanjem

Simpatolitici sa središnjim djelovanjem smanjuju periferni otpor s varijabilnim sniženjem srčane frekvencije i MV. Simpatolitik metildopa se koristi za liječenje AH u trudnoći. Prednost metildope je i to što smanjuje otpor u bubrežnim krvnim žilama. Najčešći štetni učinak metildope je sedacija. Može se pojaviti laktacija zbog pojačanog izlučivanja prolaktina kao posljedica inhibicije dopaminergičnih mehanizama u hipotalamusu. Može se koristiti per os ili parenteralno. Simpatolitik klonidin smanjuje simpatički, a pojačava parasimpatički tonus pa snizuje AT i uzrokuje bradikardiju. Poboljšava bubrežni protok jer uzrokuje smanjenje otpora u bubrežnoj cirkulaciji. Najčešće nuspojave su sedacija i suhoća usta. Postoje lijekovi za oralnu primjenu (primjena dva puta dnevno zbog brzog poluvijeka eliminacije) i transdermalni naljepak koji omogućuje kontrolu krvnog tlaka 7 dana. Moksonidin ima slabi afinitet za alfa2 receptore pa su mu sedativni učinci i suhoća usta puno manji nego u ostalih simpatolitika sa centralnim djelovanjem. Ima veći afinitet za imidazolinske I1- receptore (41).

5.2.2. Beta-blokatori

Beta-blokatori se dijele na selektivne i neselektivne, ovisno o selektivnosti inhibiranja receptora. Propranolol je neselektivni beta-blokator koji uspješno snižava AT u blagoj i umjerenoj AH bez značajnije ortostatske hipertenzije. Njegov početni učinak je sniženje AT-a zbog smanjenog MV-a, a dugoročno snižava AT smanjenjem perifernog otpora. Inhibira produkciju renina blokadom beta1 receptora u bubrega. To je svakako korisno u pacijenata koji imaju visoku plazmatsku reninsku aktivnost, ali on djeluje i u bolesnika koji imaju normalnu ili nisku plazmatsku aktivnost renina jer blokira presinaptičke beta receptore, te tako blokira i aktivnost simpatičkih živaca. Ne smijemo ga propisati bolesnicima koji imaju KOPB, šećernu bolest i perifernu vaskularnu bolest jer blokadom beta receptora u kardijalnom, vaskularnom i bronhalnom sustavu pogoršava stanje u tih bolesnika. Liječenje propranololom se ne smije prekidati naglo jer u nekih bolesnika se može pojaviti sindrom ustezanja karakteriziran nervozom, tahikardijom, pojačanjem anginoznih smetnji ili povišenjem AT-a. Metoprolol je približno djelotvoran kao i propranolol, ali je selektivan blokator beta1 receptora i zato siguran za primjenu u bolesnika sa KOPB-om, šećernom bolesti i perifernom vaskularnom bolešću. Smatra se da rjeđe uzokuje bronhokonstrikciju nego propranolol. Podliježe ekstenzivnom metabolizmu putem CYP2D6 s izraženim efektom prvoga prolaska kroz jetra. S obzirom da ima kratak poluvijek eliminacije koriste se pripravci s produljenim optuštanjem i primjenjuju se dva puta na dan (25, 50, 100 mg tablete) . Ta formulacija je posebno djelotvorna u bolesnika sa AH-om i kroničnim zatajenjem srca. Atenolol se, za razliku od metoprolola eliminira bubregom i primjenjuje se jednom na dan (25, 50, 100 mg tablete). Dokazano je da pokazuje manju djelotvornost u prevenciji komplikacija hipertenzije jer primjena jedne tablete na dan ne osigurava trajne terapijske koncentracije atenolola. Bisoprolol je selektivni beta1 blokator. Eliminira se poglavito metabolizmom u jetrima, a ima dug poluvijek eliminacije pa se primjenjuje jednom na dan. Početna doza ne smije biti veća od 5 mg i doze treba prilagođavati u intervalima ne kraćima od 4 do 5 dana (1,25, 2,25, 5, 10 mg tablete). Karvedilol je racemična smjesa koji je neselektivan beta blokator i alfa1 blokator. Sniženje AT-a je poglavito posljedica alfa1 blokade i nema bitnijih promjena srčane frekvencije i MV-a. Uobičajena je doza dva puta na dan 6,25 mg. Koristan je u bolesnika s AH-om i kroničnim zatajenjem srca. Nebivolol je „čisti“ beta1 blokator, bez alfa blokade, ali smanjuje periferni otpor zbog optuštanja NO. Djelotvornost je slična djelotvornosti drugih beta-blokatora, no nekoliko je studija upozorilo

na manju pojavnost neželjenih učinaka. Primjenjuje se jednom na dan. Početna doza je 5mg, a može se postupno povećati do 40 mg. Esmolol je beta1-selektivni blokator koji se rabi za kontrolu intraoperativne i postoperativne AH, a katkad i u hipertenzivnoj krizi. Vrlo je kratkog poluvijeka eliminacije (9-10 minuta) i zato se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom, tipično uz „udarnu dozu“ (0.5-1 mg/kg) nakon koje slijedi trajna infuzija (41).

5.2.3. Alfa-blokatori

Alfa-blokatori se dijele na selektivne i neselektivne. Neselektivni alfa-blokatori (fenoksibenzamin, fentolamin) se vrlo rijetko koriste, najčešće u liječenju AH uzrokovane feokromocitomom. Selektivni alfa1 blokatori se češće koriste u liječenju AH. Doksazosin je selektivni alfa1 blokator koji snizuje AT zbog dilatacije otporničkih i kapacitativnih krvnih žila. Sukladno očekivanju, AT je niži u stojećem nego u ležećem položaju. Rabe se uz diuretike jer, sami u terapiji, mogu povećati intravaskularni volumen zbog retencije soli i vode. Zbog povoljnog učinka na prostatu, ponajprije se rabi u liječenju AH u muškaraca s BHP. Daje se jednom na dan u dozi 1mg koja se po potrebi može povisiti do 4 mg. Nuspojave mogu biti ortostatska hipotenzija („fenomen prve doze“), omaglica, palpitacije, glavobolja i opća slabost, no one su razmjerno rijetke i blage. Urapidil, alfa1 blokator koji se koristi u hipertenzivnoj krizi, za razliku od doksazosina, posjeduje i visok afinitet za podskupinu središnjih serotoninskih 5-HT_{1A} receptora, koji također sudjeluju u regulaciji AT-a. Dokazano je da urapidil zadržava dio antihipertenzivnog učinka i kada su periferni alfa1 receptori već blokirani, te da u njegovu mehanizmu djelovanja sudjeluje i središnji živčani sustav. Urapidil dolazi u dva farmaceutska oblika - kapsule i injekcije. Kapsule se koriste za liječenje III. stupnja AH, a injekcije za brzo liječenje kod hipertenzivnih kriza. Također, koristi se za kontrolirano snižavanje AT-a kod bolesnika s AT-om za vrijeme i/ili nakon operacija. Definirana dnevna doza kod kapsula urapidila iznosi 120 mg dnevno, a kod injekcija 50 mg. Urapidil nema nuspojava pri prvom davanju (sinkopa), a nema niti znatnijih učinaka na srčanu frekvenciju. Kao posljedica sniženja krvnog tlaka naročito na početku liječenja mogu nastupiti prolazne pojave vrtoglavice, mučnine i glavobolje. U rijetkim slučajevima javljaju se umor, suhoća usta, poremećaj spavanja, gastrointestinalne smetnje (povraćanje, proljev), alergijske reakcije (svrbež, crvenilo, egzantemi), palpitacije, ubrzanje ili

sniženje srčanog ritma (tahikardija ili bradikardija), osjećaj pritiska i boli u prsima i ortostatska hipotenzija (41).

5.3. Vazodilatatori

Vazodilatatori djelotvorni nakon oralne primjene su hidralazin i monoksidil, te se mogu koristiti u dugoročnom liječenju AH. Hidralazin otpušta NO iz endotela i na taj način širi arteriole. Minoksidil uzrokuje širenje arteriola hiperpolarizacijom glatkih mišićnih stanica krvnih žila zatvaranjem kalijevih kanala. Ima izraženiji vazodilatacijski učinak od hidralazina i koristi se samo kada se niti najvećom dozom hidralazina ne postiže željeni učinak. Oba lijeka mogu uzrokovati glavobolju, mučninu, palpitacije, tahikardiju, znojenje i crvenilo lica. Minoksidil uzrokuje i hipertriozu, a hidralazin može uzrokovati anoreksiju. Vazodilatatori koji se primjenjuju samo intravenski rabe se za bolničko liječenje hipertenzivnih kriza, a to su natrijev nitroprusid, diazoksid i fenoldopam. Natrijev nitroprusid je snažan parenteralni vazodilatator koji se rabi u hipertenzivnoj krizi. Dilatira i arteriole i vene aktivacijom guanilat sintaze pa smanjuje periferni otpor i venski priljev srcu. Lijek se primjenjuje intravenskom infuzijom jer ima vrlo kratak poluvijek eliminacije. Brzo snizuje AT. Najozbiljniji štetni učinak je posljedica nakupljanja cijanida. Fenoldopam je agonist D1 receptora što dilatira arteriole i potiče natriurezu. Primjenjuje se kontinuiranom intravenskom infuzijom jer se brzo metabolizira. Kontraindiciran je u bolesnika s glaukomom jer povišuje očni tlak u prednjoj očnoj sobici. Diazoksid je vazodilatator dugog djelovanja. Vazodilatacija je uzrokovana zatvaranjem kalijevih kanala. Nakon intravenske primjene vazodilatacija nastupa nakon 5 minuta i traje 4 do 12 sati. Uzrokuje nagli pad perifernog otpora i refleksnu tahikardiju te povećanje MV-a. Hipotenzivni učinak je potenciran u bolesnika na terapiji beta-blokatorima i u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega pa tim bolesnicima treba dati niže doze diazoksida. Najznačajnija nuspojava je teška hipotenzija koja može uzrokovati srčani ili moždani udar. Dihidropiridini (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin) imaju izraženiji vazodilatacijski učinak uz mali ili zanemariv učinak na provodni sustav i radnu muskulaturu srca u odnosu na nedihidropiridine (verapamil i diltiazem), pa MV refleksno povišuju samo umjereno. Dihidropiridini kratkoga djelovanja, kao što je to nifedipin, su opasni jer mogu uzrokovati infarkt miokarda. Preporučuje se koristiti dihidropiridine dugoga djelovanja (npr. amlodipin, 5, 10 mg tablete; lacidipin 4, 6 mg tablete) u liječenju AH. Za razliku od dihidropiridina, verapamil i diltiazem imaju depresivni učinak na srce pa mogu usporiti frekvenciju, te smanjiti MV. Smanjuju i periferni otpor. Verapamil se može dati per os (40, 80, 120 mg tablete) ili parenteralno (2,5 mg/ mL). Diltiazem se daje per os, 60, 90 mg tablete (41).

5.4. Inhibitori angiotenzin-inhibirajućeg enzima

ACE inhibitori su korisni u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću jer umanjuju proteinuriju i stabiliziraju funkciju bubrega. Taj učinak je posebno koristan u šećernoj bolesti jer ovi lijekovi poboljšavaju hemodinamiku u bubregu sa smanjenim otporom u eferentnim glomerularnim arteriolama i posljedično smanjenim kapilarnim tlakom u samome glomerulu. Pokazali su se izrazito korisni i u liječenju bolesnika sa kroničnim zatajenjem srca, nakon infarkta miokarda. Za razliku od izravnih vazodilatatora, ACE inhibitori ne mijenjaju MV i frekvenciju srca, odnosno ne uzrokuju refleksnu aktivaciju simpatikusa i mogu se sigurno rabiti u bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Na raspolaganju su lijekovi za oralnu upotrebu kao predlijevak koji se u jetrima metaboliziraju u aktivni lijek. ACE inhibitori na tržištu RH su enalapril, fosinopril, lizinopril, kvinapril, perindopril, ramipril i trandolapril. U slučaju nuspojava, tj. suhog nadražaja kašlja, bronhospazma i angioedema na raspolaganju su ARBs, kao npr. valsartan i losartan koji nemaju učinka na metabolizam bradikinina pa selektivnije antagoniziraju učinke angiotenzina II nego ACE inhibitori (41).

6. ANTIHIPERTENZIVI U HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA

6.1. Liječenje novo dijagnosticirane arterijske hipertenzije u hospitaliziranih bolesnika

U većine hospitaliziranih bolesnika otkrije se povišeni AT koji nije posljedica hospitalizacije, već nije prije hospitalizacije bio mjeran i prepoznat, te je bolnica često mjesto gdje se prvi put dijagnosticira AH (14). U manjeg broja bolesnika se prvi put pojavljuje povišen AT zbog hospitalizacije. Naime, postoji rizik pojave AH ili njeno pogoršanje jer je poznato da bol, stres i tjeskoba, s kojom se hospitalizirani bolesnici susreću, povišuju AT (42). Osim toga, povišeni AT može uzrokovati i izotonična otopina 0,9% NaCl u bolesnika koji ne smiju uzimati ništa per os prije i poslije operacije (43). Neki lijekovi, kao što su NSAID, OCP, steroidi, TCA, inhibitori MAO i nazalni dekonjestivi, mogu povišiti AT. Urinarna retencija je česta postoperativno i ona distendira mokraćni mjehur koji može potaknuti simpatički sustav i time biti uzrok povišenome AT-u (44). Bolesnike bez rizičnih faktora i strukturalnih promjena treba umiriti, pregledati i nakon nekoliko sati ponovno izmjeriti AT kako bi se pratio trend kretanja AT-a. Hipertenzija koja nije maligna je česta u hospitaliziranih pacijenata te ona nije problem koji se mora riješiti u bolnici, već kod liječnika obiteljske medicine. Nema potrebe za brzim sniženjem AT-a, pogotovo u odsustvu rizičnih faktora. Brzo sniženje AT-a može samo štetiti zbog mogućnosti nuspojava lijekova (45). Preoperativno uvođenje diuretika, tj. jutro na dan operacije u tih bolesnika je opravdano zbog mogućeg nerazmjera tekućine i elektrolita (46). Nasuprot tome, uporaba beta-blokatora neposredno prije operacije, u tih bolesnika može biti potencijalno štetna te se zato ne preporučuje (47). Aktivna intervencija farmakoterapijom je opravdana u teškoj asimptomatskoj hipertenziji (RR > 180/120 mmHg), perzistentnoj umjerenoj hipertenziji (RR > 160/100 mmHg) u pacijenata s dodatnim rizičnim faktorom. U liječenju AH na raspolaganju su oralna i intravenska terapija. Postoje nekoliko studija koje su pokazale da se najčešće koristi intravenska terapija iako ona nije potrebna u asimptomatskih AH. Intravenski antihipertenzivi su inducirani u hipertenzivnoj emergenciji (48).

6.2. Antihipertenzivna terapija u bolesnika hospitaliziranih zbog liječenja hipertenzije

Razlog hospitalizacije bolesnika sa povišenim AT-om može biti u slučaju rezistentne AH (definirane kao AH kod koje se ne mogu postići ciljane vrijednosti krvnog tlaka primjenom najmanje tri antihipertenziva iz različitih skupina) (14). Potrebno je učiniti detaljan klinički pregled i nakon toga se pokušava ciljanom dijagnostikom doći do uzroka AH. Kod uzimanja anamneze i pregleda, paroksizmi hipertenzije praćeni glavoboljom, znojenjem i palpitacijama upućuju na feokromocitom; malaksalost i poliurija uz hipokalijemiju, ako bolesnik nije pretjerano uzimao diuretike, navode na primarni aldosteronoizam; oslabljene femoralne pulzacije pri znatno višem tlaku na gornjim nego na donjim udovima ukazuju na koarktaciju aorte, a na renovaskularnu etiologiju treba pomišljati pri teškoj, terapijski refraktornoj AH, naročito u mlade osobe, s naglim početkom, nerijetko s anamnezom lumbalne traume, nalazom hematurije ili stenotičkih, sistoličko-dijastoličkih šumova u epigastriju ili u kostovertebralnom kutu (49). Bubrežne bolesti su najčešći uzroci sekundarne hipertenzije te o načinu liječenja AH u bolesnika sa bubrežnom bolesti opisano je u posebnom poglavlju. Feokromocitom je tumor srži nadbubrežne žlijezde ili stanica simpatičkih ganglija. Izlučuje katekolamine, posebice noradrenalin i adrenalin te bolesnici zbog toga imaju povremenu ili stalnu AH, glavobolju, palpitacije i pojačano znojenje. Liječi se operativno, a preoperativno se daje alfa-blokator fenoksibenzamin. Fenoksibenzamin snižava AT i može „preokrenuti“ kronične učinke prekomjerne sekrecije katekolamina poput smanjenja volumena plazme, pa je tijekom operacije za bolesnika jednostavniji. Oralne doze od 10 mg na dan mogu se povećati u razmacima od nekoliko dana sve dok se ne postigne kontrola AT-a. Neki liječnici bolesnike s feokromocitomom liječe fenoksibenzaminom tijekom 1-3 tjedna prije operacije. Drugi pak preferiraju operativni zahvat bez fenoksibenzamina, računajući pri tome na moderne anesteziološke tehnike za intraoperativnu kontrolu AT-a i frekvencije. Fenoksibenzamin može biti vrlo koristan u kroničnom liječenju inoperabilnih ili metastatskih feokromocitoma. AH se može liječiti i reverzibilnim alfa1 selektivnim antagonistima ili blokatorima kalcijevih kanala, ali rezultati su slabiji. Nakon postizanja alfa blokade potrebni su antagonisti beta receptora, jer smanjuju kardijalne učinke prekomjerne sekrecije katekolamina (41). AH uzrokovana kortikosteroidima, mineralokortikoidima ili spolnim hormonima liječi se diureticima. Diureticima se također liječi i AH uzrokovana NSAIL-om. AH uzrokovana nazalnim dekongestivima se liječi alfa-blokatorima ili beta-blokatorima. AH kao posljedica

apstinencije kokainom liječi se alfa-blokatorima. Diureticima ili blokatorima kalcijских kanala liječi se AH uzrokovana ciklosporinom (50). Prema istraživanjima, bolesnici s povišenim AT-om koji se javljaju u hitnu službu najčešće su osobe starije životne dobi bez razlike među spolovima, BMI im je najčešće 26.4 i imaju AH već približno 12 godina. Prema jednom istraživanju 47% hospitaliziranih bolesnika se javilo u bolnicu sa tlakom $>140/90$ mmHg, od kojih je samo 9% imalo III. stadij AH (51).

6.3. Antihipertenzivna terapija u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom hospitaliziranih zbog neke druge bolesti

AH u starijih osoba predstavlja veliki javnozdravstveni problem zbog visoke prevalencije i trenda starenja svjetske populacije. Najčešće se radi o izoliranoj sistoličkoj hipertenziji (90% bolesnika iznad 70 godina) te se kod starije životne dobi kao najbitniji čimbenici rizika izdvajaju vrijednosti tlaka i pulsa. Patofiziološki u podlozi su brojne strukturne i funkcionalne promjene kao što su gubitak elastičnosti velikih krvnih žila, smanjena rastezljivost, porast brzine pulsnog vala, endotelna disfunkcija, smanjena osjetljivost beta receptora, smanjena funkcija baroreceptora, osjetljivost na sol (52). Izolirana sistolička hipertenzija je čest problem u hospitaliziranih bolesnika iznad 65 godina i kreće se od 60 do 80% (53). Svi hospitalizirani bolesnici s izoliranom sistoličkom hipertenzijom trebaju dobivati AHT kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih incidenata. Počinje se nižim dozama ako bolesnik prvi put dobiva terapiju kako bi se izbjegla ortostatska hipotenzija (54). Prva linija u liječenju izolirane sistoličke hipertenzije su niske doze klortalidona (12.5 do 25 mg na dan), dugodjelujući blokator kalcijevih kanala (amlodipin), ACE inhibitor ili ARBs (55). Diuretici i blokatori kalcijevih kanala se najviše koriste jer su najučinkovitiji u snižavanju AT-a (56). ALLHAT studija je ispitala djelovanje klortalidona, amlodipina, lizinopрила i doksazosina u sniženju AT-a i sprječavanju kardiovaskularnih komplikacija te učestalost pojava nuspojava. Doksazosin je rano bio ukinut iz istraživanja zbog većih nuspojava (57). Prema ALLHAT studiji, niske doze klortalidona uzrokuju manje kardiovaskularnih incidenata u usporedbi s amlodipinom ili lizinoprilom. Incidencija koronarne bolesti srca i infarkta miokarda je bila jednaka kod primjene sva tri lijeka (klortalidon, amlodipin, lizinopril), što znači da sva tri lijeka jednako sprječavaju pojavu kardiovaskularnih incidenata. Amlodipin ima veći rizik srčanog zatajenja u usporedbi s klortalidonom. Lizinopril, u usporedbi s klortalidonom, uzrokuje više nuspojava u bolesnika sa srčanim zatajanjem i prije se javi srčano zatajenje (58). Dugodjelujući blokatori kalcijevih kanala su djelotvorni u ovih bolesnika (56). Beta-blokatori se ne preporučuju jer mogu pogoršati djelovanje drugih antihipertenziva u sniženju AT-a i sprječavanju kardiovaskularnih incidenata, te mogu uzrokovati iznenadnu smrt, kao npr. atenolol. Beta-blokatori se koriste samo u srčanom zatajenju i poslije infarkta miokarda (59). Prema potrebi, može se koristiti kombinirana AHT kao npr. kombinacija benazeprila (20 mg na dana) i amlodipina (5 mg na

dan) ili hidroklortijazida (12.5 mg na dan). Kombinacija benazeprila i amlodipina se pokazala boljom (60).

6.4. Antihipertenzivna terapija u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti

Gotovo svi bolesnici sa šećernom bolesti imaju AH. Tim bolesnicima se tijekom hospitalizacije mora strogo kontrolirati AT koji mora biti, prema ciljnim vrijednostima, $<130/80$ mmHg (61). Prema istraživanjima, bolesnici sa šećernom bolesti su u jednakom riziku za kardiovaskularni događaj kao i bolesnici koji ga nemaju, a imali su infarkt miokarda. Povišeni AT u tih bolesnika može pogoršati oštećenje organa karakteristično za bolesnike sa šećernom bolesti i uzrokovati nefropatiju, neuropatiju i retinopatiju. Velika vjerojatnost da bolesnici sa šećernom bolesti imaju AH je zato što visoke razine inzulina mogu povećati aktivnost simpatičnog sustava i reapsorpciju natrija pomoću natrij-glukoza transportera. U bolesnika sa šećernom bolesti AH se javlja u slučaju progresije dijabetičke nefropatije (62). U bolesnika s proteinurijom većom od 1g dnevno, optimalno je sniziti AT na manje od 125/75 mmHg (63). Terapija AH u oba tipa šećerne bolesti (tip I i tip II) je ista jer su komplikacije neliječene AH jednake u oba tipa. Prema smjernicama Američkog društva za hipertenziju AHT, u liječenju AH u bolesnika sa šećernom bolesti započinje se monoterapijom te se prati AT. ACE inhibitori ili ARBs su lijekovi prvog izbora jer djeluju nefroprotektivno, što je u bolesnika sa šećernom bolesti najvažnije, važnije od snižavanja AT (64). Ako nije postignut željeni AT, uvodi se dodatno i tijazidski diuretik. U slučaju nedovoljno sniženoga AT-a i nakon ove dvostruke terapije, prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju, uvodi se trojna terapija, a treći lijek je blokator kalcijevih kanala koji vrlo efikasno snizuje AT i idealan je izbor kao treći lijek u liječenju AH kod bolesnika sa šećernom bolesti. Ako AT i nakon ove terapije nije $<130/80$ mmHg, povišuje se doza blokatora kalcijevih kanala ili se uvodi beta-blokator ili alfa-blokator kao četvrti lijek (62).

6.5. Antihipertenzivna terapija u hospitaliziranih kroničnih bubrežnih bolesnika

Bolesti bubrežnog parenhima su najčešći uzrok sekundarne hipertenzije. 5% bolesnika s AH ima bolest bubrežnog parenhima. Bubrezi imaju glavnu ulogu u kontroli AT zbog toga što kontroliraju ekskreciju natrija. Pozitivna ravnoteža natrija je uzrok inicijacije i razvoja AH bubrežnog parenhima. Aktivira se RAAS sustav i poveća se centralni simpatički odgovor (65). Mnoga istraživanja su pokazala da bolesnici s blagom i umjereno reduciranom bubrežnom funkcijom imaju povišeni ukupni natrij (66). Smanjenje unosa natrija usporava progresiju bubrežne bolesti. Potrebno je smanjiti unos natrija na 80-100 mmol na dan. U nekih bolesnika dolazi do smanjenja AT-a, a u većine je potrebna terapija diureticima. Ovakav pristup je djelotvoran u 25% - 30% bolesnika, a u ostalih se uvode i drugi antihipertenzivi. ACE inhibitori i ARBs imaju renoprotektivan učinak, neovisno o tome snizuju li AT (67). Ovi lijekovi trebaju biti dodani restrikciji unosa soli i terapiji diureticima ako nije snižen AT. Idući korak, u slučaju nedovoljne kontrole AT-a, su blokatori kalcijevih kanala. Poželjan AT u ovih bolesnika je 130/80 mmHg ili niži. U bolesnika s umjerenom (1-3 g/24h) i teškom proteinurijom (> 3 g/24 h) AT bi trebao biti postignut na 125/75 mmHg ili niži (68). 80% do 100% bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem ima AH prije započinjanja hemodijalize. Taj broj je manji u bolesnika koji su duže na hemodijalizi, 63% ima AH, s time da 27% ima I. stupanj, 25% ima II. stupanj AH i III. stupanj ima 11% bolesnika (69). AHT je primarno indicirana u 25 do 30% dijaliziranih bolesnika u kojih AH perzistira unatoč odgovarajućoj kontroli volumena. Postoje neki dokazi kako uzimanje tih lijekova omogućuje značajne kliničke prednosti, uključujući i smanjenu smrtnost (70). Blokatori kalcijevih kanala su učinkoviti i bolesnici na dijalizi ih dobro podnose, čak i oni koji imaju povećani cirkulirajući volumen. Lijekovi iz ove skupine su posebno korisni za bolesnike s dijastoličkom disfunkcijom i hipertrofijom lijevog ventrikula (71). ACE inhibitori se dobro podnose, a uz to su i vrlo učinkoviti u liječenju dijaliziranih bolesnika sa sistoličkim srčanim zatajenjem te u mnogih bolesnika s preboljelim infarktom miokarda. Prema KDIGO smjernicama iz 2012. preporučeni su kao terapija izbora u bolesnika s povišenim albuminima u urinu jer mogu pomoći u očuvanju preostale bubrežne funkcije (72). Beta-blokatori su posebno indicirani u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda kao i u onih koji imaju sistoličko zatajenje srca. Važno je da se terapija beta-blokatorima započne niskim dozama i postupno povećava kako bi se izbjegao rizik hemodinamskog pogoršanja (70). Budući da

ključnu ulogu u nastanku AH bolesnika na HD/PD ima hipervolemija, u bolesnika s značajnom ostatnom bubrežnom funkcijom odnosno u onih koji mokre 500 mL ili više indicirana je primjena diuretika Henleove petlje s ciljem smanjenja volumena, a time i potrebe za učestalim i dužim dijalizama (73). Posttransplantacijsku AH potrebno je liječiti kako bi se spriječila hipertenzivna ozljeda presatka i time razvoj kardiovaskularnih događaja. Postoje klinički dokazi koji su pokazali važnost i prednosti kontrole AT. Randomizirana studija u bolesnika s bubrežnim presatkom i stabilnom bubrežnom funkcijom je pokazala da su oni u kojih je prekinuta terapija CNI-ima ili mikofenolat mofetilom (MMF) imali smanjen AT u odnosu na bolesnike koji su nastavili uzimati CNI, ali ne i MMF (74). S obzirom na navedeno, važno je najprije smanjiti dozu CNI u hipertenzivnih transplantiranih bolesnika, naročito ako su liječeni blokatorima kalcijevih kanala. Poznato je da blokator kalcijevih kanala amlodipin povisuje koncentraciju CNI (75). Ukoliko bi bolesnici i dalje imali povišeni AT, trebalo bi započeti terapiju diureticima ili blokatorima kalcijevih kanala. Pri tome uz diuretike je potrebno i smanjiti unos soli, a uz blokatore kalcijevih kanala treba biti oprezan s obzirom na interakcije s CNI-ima. Mnogi liječnici radije preporučuju blokatore kalcijevih kanala. Osim što imaju dokazanu antihipertenzivnu učinkovitost, oni mogu umanjiti bubrežnu vazokonstrikciju uzrokovanu ciklosporinom (76). Hipertoničari koji ne uzimaju lijekove poput ciklosporina ili takrolimusa trebaju započeti s AHT-om. U ovome slučaju mogu biti korisni blokatori kalcijevih kanala, beta-blokatori i ACE inhibitori. ACE inhibitori ili ARBs, u ranoj fazi postransplantacijskog razdoblja, se preporučuju jer će sniziti AT i smanjiti proteinuriju. Diuretici mogu biti potrebni u bolesnika s disfunkcijom presatka jer kod njih povećanje volumena često vodi porastu AT-a (77). U transplantiranih bolesnika s rezistentnom AH-om potrebno je najprije Color Dopplerom, kao metodom probira, isključiti stenozu bubrežne arterije presatka, a u slučaju patološkog nalaza ili kliničke sumnje uz uredan nalaz Color Dopplera učiniti angiografiju te ovisno o nalazu angioplastiku. U odsustvu renovaskularne bolesti, povrata osnovne bolesti u presađenom bubregu, potrebna je nefrektomija nativnog bubrega, ako ne postoji drugi način kontrole AT-a (77).

6.6. Antihipertenzivna terapija u hospitaliziranih trudnica

AH u trudnoći je jedna od najznačajnijih uzroka mortaliteta i morbiditeta majke, fetusa i novorođenčeta (78). Nema jedinstvene definicije AH u trudnoći zbog različitih dijagnostičkih kriterija koja se temelje na apsolutnim vrijednostima AT-a (SAT i DAT/ DAT), vrijednostima srednjeg AT-a i/ili porastom SAT-a i DAT-a u 2. trimestru u usporedbi s AT-om u 1. trimestru ili onome prije trudnoće ($>30/15$ mm Hg). Najčešće se koriste kriteriji SZO i/ili Američkog društva za ginekologiju i porodništvo (engl. ASOG) (79). Hipertenzivni poremećaji u trudnoći se dijele na preegzistentnu ili kronična AH, gestacijsku AH, preeklampsiju i ostale hipertenzivne poremećaje. Kronična AH u trudnoći je definirana kao AH dijagnosticirana prije trudnoće ili prije 20. tjedna gestacije, a javlja se u 1% - 5% s tendencijom porasta s dobi budući da sve kasnije žene generativne dobi odlučuju na trudnoću (80). Gestacijska AH je AH koja se javlja nakon 20. tjedna gestacije i konačna dijagnoza gestacijske AH se postavlja postpartalno ukoliko dođe do normalizacije AT do 42. dana nakon poroda (81). Poznato je da AH može biti povezana s ozbiljnim komplikacijama u majke i fetusa. Načini i ciljevi liječenja AH u trudnoći još nisu dovoljno objašnjeni, mnoga pitanja su otvorena. Kronična AH u trudnoći dijeli se većinom na blagu (DAT 90-99 mmHg), umjerenu (DAT 100-109 mmHg) i tešku (DAT ≥ 110 mmHg). Općenito prihvaćene definicije blage kronične AH u trudnoći nema. Dijagnoza teške kronične AH uglavnom se temelji na vrijednosti $<160/110$ mmHg (82). Ciljevi i nužnost liječenja teške AH u trudnoći nisu sporni. Međutim, liječenje blage AH u trudnoći predmet je velikih rasprava. Neka istraživanja su pokazala da trudnice sa blagom AH imaju isti tijek trudnoće kao i normotenzivne trudnice (83). Istraživanja mnogih poznatih stručnjaka pokušala su odgovoriti na nekoliko nedoumica u vezi liječenja AH u trudnica (80). Zaključeno je da kronična AH utrostručuje rizik perinatalnog mortaliteta, udvostručuje rizik odljuštenja posteljice, povećava rizik zastoja rasta fetusa, povećava mortalitet i morbiditet fetusa, čak i bez superponiranja preeklampsije. Čini se da su rizici vezani uz blagu AH manji od onih vezanih uz tešku AH, ali stvarna veličina toga rizika nije se mogla procijeniti na temelju raspoloživih i analiziranih rezultata. Premalo je podataka koji bi dali odgovor na to koja je korist, a koja šteta povezana antihipertenzivnim liječenjem (84). Što se štetnih učinaka medikamentne terapije AH u trudnoći tiče, sigurno je da su ACE inhibitori i ARBs kontraindicirani u drugom i trećem trimestru trudnoće. Podaci o štetnosti alfa i beta-blokatora su nedovoljno objašnjeni. Najpouzdaniji su podaci o zaostajanju u rastu kao posljedica uzimanja atenolola rano u trudnoći (85). Premda teorijska razmatranja o mogućim štetnim

učincima diuretika na povećanje volumena plazme u trudnoći daju osnove za pretpostavku o njihovoj štetnosti, rezultati epidemioloških studija i drugih istraživanja nisu potvrdili te pretpostavke. Metildopa i hidralazin ordinirani u prvom trimestru trudnoće ne uzrokuju anomalije fetusa. Učinci drugih antihipertenzivnih lijekova nedovoljno su proučeni. Analizirajući nefarmakološko liječenje nisu utvrđene koristi od mirovanja, modifikacije prehrane ili redukcije stresa (86). Ako se liječnik odluči na AHT ili bolesnikovo stanje zahtijeva AHT, na raspolaganju su više lijekova i nijednom od njih se ne može dati apsolutna prednost pa će izbor prije svega ovisiti o osobnoj preferenciji liječnika te o dostupnosti lijeka. Ako se bolesnici sa blagom ili umjerenom AH-om uvodi AHT po prvi put, započinje se s nižom dozom od standardne zbog mogućeg razvoja hipotenzije te mogućih posljedica za fetus. Mogu se koristiti gotovo svi antihipertenzivni lijekovi (osim: ACE inhibitori i ARBs), ali se najčešće primjenjuju -metildopa, nifedipin, amlodipin, hidralazin i labetalol per os. Metildopa se daje u dozama: 250 mg per os dva do tri puta na dan uz titraciju doze do najviše 3 g dnevno. Nifedipin se daje per os 10 mg na početku, svakih 30 minuta se može ponoviti doza od 10 mg. Maksimalna doza dugodjelujućeg nifedipina je 120 mg dnevno. Amlodipin se daje u početku 5 mg, a nakon par dana se doza može povisi na 10 mg, daje se jedna doza na dan per os. Hidralazin se daje u dozama od 10 mg per os četiri puta na dan. Doza hidralazina, u slučaju potrebe, može biti veća, ali maksimalna dnevna doza može biti 1200 mg u četiri doze. Labetalol se daje 100-200 mg per os dva puta na dan.. U slučaju teške hipertenzije (AT \geq 160/110) može se dati 5-10 mg nifedipina per os svakih 30 min. Labetalol se može dati 5-20 mg iv.svakih 30 min, maksimalno 80 mg iv. svakih 30 min. Umjesto injekcijom, može se dati 1-2 mg/min u infuziji. Hidralazin se može dati 5-10 mg iv. ili im. svakih 30 min. ili u infuziji od 0,5-1 mg/sat. U slučaju prijeteće preeklampsije i eklampsije, tj. u hipertenzivnoj krizi (DAT $>$ 110 mmHg) započinje se sniženje AT-a nifedipinom. U slučaju neuspješne regulacije AT-a nifedipinom, može se pokušati sniziti AT urapidilom. Urapidil je centralni i periferni alfa-blokator, osim toga centralno stimulira 5-HT receptore djelujući na aktivnost centra za regulaciju cirkulacije i tako sprječava refleksnu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava. Daje se kao iv. injekcija u dozi od 10-50 mg ili dugotrajna infuzija u dozi do 250 mg u 500 ml kompatibilne infuzijske otopine. Na raspolaganju su i drugi lijekovi. Hidralazin se primjenjuje u bolusu iv. u dozi od 5-10 mg koja se može ponoviti s razmakom 15-20 min. Diazoksid se primjenjuje u bolusu 30 mg iv. u kratkim vremenskim razmacima (1-2 min.) ili kontinuirano u infuziji. Može se dati labetalol čiji je učinak brži od učinka diazoksida, ali je slabiji. Labetalol se daje u dozi od 1-2mg/min u

infuziji. Ovom terapijom se DAT snizuje do vrijednosti 110 mmHg. U slučaju prijetee preeklampsije i eklampsije, tj. u hipertenzivnoj krizi (DAT iznad 110 mmHg) započinje se sniženje AT-a nifedipinom i/ili prenteralnim urapidilom uz antikonvulzivnu terapiju magnezijevim sulfatom. U slučaju nemogućnosti kontrole AT-a jedini način liječenja je dovršenje trudnoće, odnosno porod, najčešće carskim rezom bez obzira na gestacijsku dob fetusa (87).

6.7. Antihipertenzivna terapija u hipertenzivnoj krizi

U bolesnika s izrazito povišenim AT-om (SAT ≥ 180 mmHg, DAT ≥ 120 mmHg), a bez znakova i simptoma, odnosno u hipertenzivnoj urgenciji, potrebno je sniziti AT, ali se ne preporučuje brzo sniženje AT-a intravenskom AHT-om jer naglo sniženje AT-a može više štetiti nego koristiti. U tom slučaju se preporučuje oralna AHT (17). Kod pojave simptoma i znakova oštećenja organa, tj. hipertenzivne emergencije, potrebno je sniziti AT intravenskom AHT-om, ali ne prebrzo i ne prebrzo jer takav pristup može uzrokovati ishemiju organa i pogoršati bolesnikovo stanje (88). Preporučuje se sniženje AT-a za 10-20% u prvom satu, a idućih 23 sata se snizuje za 5-15%. Takav pristup je osobito važan u stanjima kao što su akutni ishemijski moždani udar, akutna disekcija aorte i intracerebralna hipertenzija. Nakon 8-24 sata intravenske AHT nastavlja se oralnom AHT-om (89). Prema ESC-ESH smjernicama iz 2013. godine, u liječenju hipertenzivne krize se preporučuje labetolol, natrijev nitroprusid, nikardipin, urapidil, nitrati i furosemid. U slučajevima kada se diureticima ne može smanjiti retencija volumena preporučuje se trenutna hemodijaliza (86). U liječenju hipertenzivne emergencije pristup i odabir lijeka ovisi o bolesnikovom stanju i bolesti. U hipertenzivnoj emergenciji u kojoj je došlo do encefalopatije najdjelotvorniji se pokazao urapidil frakcioniranim davanjem 12,5- 25 mg iv. tijekom 20-30 sekundi. Ima mali učinak na intrakranijalni tlak. Kontraindicirani su kalcijevi antagonisti, ACE inhibitori, natrijev nitroprusid i diazoksid. U slučaju ishemijskog moždanog udara je potreban oprez kod snižavanja AT-a jer se mogu pogoršati neurološke funkcije s obzirom da je u tih bolesnika poremećena moždana autoregulacija. Antihipertenzivna terapija se preporučuje kada je AT $>220/130$ mmHg. SAT se ne smije spuštati ispod 160 mmHg. Prvi lijek izbora je urapidil primijenjen parenteralno 25 mg iv. uz opservaciju. Kontraindicirani su vazodilatatori. U slučaju komplikacije intracerebralno krvarenje kontraindicirani su lijekovi koji uzrokuju dodatnu vazodilataciju, odnosno krvarenje. Lijek izbora je urapidil (12,5-25 mg iv.) uz preporuku zadržavanja AT-a na višim vrijednostima (SAT 160-170 mmHg, a DAT 95-100 mmHg). Kontraindicirani su vazodilatatori i beta-adrenergički antagonist. U slučaju infarkta miokarda ili plućnog edema prvi lijek izbora je nitroglicerina primijenjen sublingvalno u intervalima od 5 do 10 minuta. Ima venodilatacijski učinak te smanjuje priljev venske krvi u srce. Neizostavni su diuretici, furosemid koji se daje u dozi od 40-80 mg iv. Ukoliko je AT i dalje povišen indicirana je primjena urapidila u dozi od 12,5-25 mg iv. On smanjuje tlačno opterećenje srca. Hipertenzivna kriza koja se komplicira srčanim infarktom liječi se

nitroglicerinom sublingvalno, urapidilom u dozi od 12,5-25 mg iv. Obavezna je analgetska terapija morfinom 2-4 mg iv. te acetilsalicilna kiselina od 325 mg. AT je potrebno održavati na razini od 160/100 mmHg. U slučaju akutne disekcije aorte lijek prvog izbora za snižavanje AT-a kod hipertenzivne krize sa akutnom disekcijom aorte je esmolol 30 mg iv. u bolusu s blokatorom alfa adrenergičkih receptora, urapidil 25-50 mg iv. U adrenergičkoj krizi lijekovi izbora su fentolamin i urapidil, dok su kontraindicirani beta-blokatori jer mogu izazvati paradoksalni porast AT-a (90).

6.8. Antihipertenzivna terapija perioperativno u bolesnika s arterijskom hipertenzijom

Veoma je važna kontrola AT-a u bolesnika koji idu na operaciju. Prema jednom istraživanju, bolesnici s preoperativno povišenim AT-om, imaju 4 puta veći rizik od smrtnog ishoda unutar 30 dana od elektivne operacije od normotenzivnih bolesnika. Naime, tijekom indukcije u anesteziju AT u normotenzivnih raste za 20 do 30 mmHg zbog aktivacije simpatikusa, a u hipertenzivnih bolesnika ovaj odgovor je mnogo izraženiji i AT može porasti za 90 mmHg. Tijekom progresije anestezije, AT u hipertenzivnih bolesnika je labilniji i bolesnik može biti ili hipotenzivan ili hipertenzivan, što može dovesti do ishemije miokarda (7). U postoperativnom periodu AT u hipertenzivnih bolesnika može biti znatno viši nego što bi bio u normotenzivnih bolesnika (8).

Preoperativno se u bolesnika s AH-om koristi AHT koju je bolesnik do tada uzimao jer se ne pojavljuju nuspojave i sigurna je za njega, izuzevši nekoliko iznimaka (91). Bolesnici koji u terapiji AH imaju ACE inhibitore ili ARBs moraju prekinuti terapiju tim lijekovima 24 sata prije operacije, osim u slučaju da postoji razlog za njihovu primjenu kao npr. nekontrolirana liječena AH. S terapijom tim lijekovima se prekida jer oni teoretski mogu „zatupiti“ kompenzatornu aktivaciju RAAS-a tijekom operacije što rezultira prolongiranom hipotenzijom (92). Rezultati studija su pokazali višu incidenciju hipotenzije u bolesnika koji su uzeli ACE inhibitor ili ARBs prije operacije. Jedna studija od 150 pacijenata na vaskularnoj kirurgiji pokazala je da su bolesnici koji su prestali uzeti kaptopril ili enalapril noć prije operacije, imali značajno manju incidenciju hipotenzije tijekom indukcije u anesteziju od bolesnika koji su uzeli lijek ujutro, na dan operacije (93). Visoka incidencija teške hipotenzije u pacijenata na terapiji ARBs na dan operacije je isto istraživana i dokazana (94). Blokatori kalcijevih kanala mogu uzrokovati postoperativno krvarenje jer inhibiraju agregaciju trombocita, ali s obzirom da su ovi lijekovi korisni i potrebni za kontrolu AH, njihova primjena se ne prekida (95). Kod naglog prestanka uzimanja simpatolitika s centralnim djelovanjem (metildopa, gvanfacin) i beta-blokatora može doći do sindroma ustezanja što dovodi do štetnih perioperativnih događaja. Ovi lijekovi se ne smiju iznenada prekinuti perioperativno. Sindrom ustezanja kod naglog prestanka primjene metildopa i gvanfacina je rjeđi jer oni imaju sporiji početak djelovanja (96). Nagli prestanak primjene beta-blokatora može dovesti do sindroma ustezanja, angine pektoris, infarkta miokarda ili iznenadne smrti (97). Na dan operacije se preporučuje, bolesniku s koronarnom bolesti srca,

dati atenolol (98) ili bisoprolol jer je dokazano da oni smanjuju mortalitet (99). Preoperativno neliječena AH je najčešća posljedica AH postoperativno (100). Drugi uzroci postoperativne AH mogu biti bol (35%), uzbuđenje zbog anestezije (16%) i hiperkapnija (15%) (101). AH obično počinje unutar 30 minuta od završetka operacije i traje približno 2 sata (102). Neki pacijenti s već postojećom AH-om mogu nakon operacije imati normalan AT kao nespecifični odgovor na operaciju. Ovaj odgovor može trajati mjesecima i nakon toga se vrijednosti AT-a vrate na one vrijednosti koje su bile preoperativno (103). Za kratkoročnu kontrolu teške AH (SAT >180 mmHg) preferira se primjena labetalola ili nikardipina intravenski (14), a u Republici Hrvatskoj urapidil i natrij nitroprusid. Bolesnici s AH-om koja je bila i prije operacije dobivaju svoju uobičajenu terapiju koju su uzimali i prije operacije. U slučaju da bolesnik ne može dobiti oralnu AHT, daje se intravenska AHT koja ne mora biti ista kao i oralna terapija. Tablete diuretika se mogu zamijeniti parenteralnim furosemidom ili bumetanidom, tablete beta-blokatora se mogu zamijeniti propranololom ili esmololom, tablete ACE inhibitora se mogu zamijeniti parenteralnim enalaprilatom, tablete centralnog simpatomimetika se mogu zamijeniti klonidinskim naljepkom te tablete kalcijevog blokatora se mogu zamijeniti sa intravenskim nikardipinom. Bolesnicima kojima je povišeni AT tretiran AHT-om postoperativno, a koji prije operacije nisu imali AH, prekida se AHT ako nakon stabilnog stanja već 24 sati nema povišeni AT. Ti bolesnici su pod opservacijom još 48 do 72 sata. Ako se nakon stabiliziranja stanja pacijenta AT ne snižuje i nije ispod 140/90 mmHg, potrebno je tim bolesnicima propisati AHT (104).

7. ZAKLJUČAK

AH je češća dijagnoza u bolesnika koji su hospitalizirani zbog nekog drugog razloga, nego li u hospitaliziranih zbog AH. Upravo je zbog toga potrebna posebna pozornost. Istraživanja su pokazala da su liječnici skloni koncentrirati se na razlog hospitalizacije bolesnika, zanemarujući povišen AT. Liječenje AH u hospitaliziranih bolesnika je vrlo važno jer hospitalizirani bolesnici najčešće imaju, uz AH, i druge bolesti kao što su metaboličke bolesti, bolesti srca, bolesti bubrega i mnoge druge, koje povišeni AT može dodatno pogoršati, odnosno povisiti. Vrlo je važna perioperativna regulacija AT-a i AHT jer neregulirana AH u bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu može dovesti do, za njega, životno ugrožavajućega stanja. Već postojeća AH je najčešći medicinski razlog odgode operacije. Osim toga, hospitalizirani bolesnici su izloženi boli, stresu, dijagnostičkim postupcima, parenteralnoj terapiji, anesteziji i kirurškom zahvatu koji mogu dodatno povisiti tlak i posljedično dovesti do oštećenja organa i pogoršanja bolesnikova stanja. Povišeni AT ograničava neke dijagnostičke ili terapijske postupke, pa je to još jedan razlog zašto se AH mora liječiti tijekom hospitalizacije (105). Izbor antihipertenzivnih lijekova je velik, što za oralnu primjenu, što za intravensku, tj. u infuziji. Problem nije u nedostatku lijekova, već u njihovoj čestoj primjeni, tj. propisivanje AHT i u slučajevima kada ne postoji potreba za liječenjem blago ili umjereno povišenoga AT-a u određenim stanjima. Time se bolesnika nepotrebno izlaže mogućim nuspojavama koje ti lijekovi uzrokuju. Čest je problem i to što se AT koji je $\geq 180/120$ mmHg, a nema simptoma i znakova oštećenja organa, naglo snižava parenteralnom terapijom. Takav pristup je nepovoljan za bolesnika jer su velike mogućnosti pojave nuspojava i pogoršanja njegova stanja. Intravenski snižavanje AT je indicirano samo u slučaju hipertenzivne emergencije zato što je u tom stanju izrazito važno brzo spriječiti daljnje oštećenje organa. Uz medikamentozno liječenje AH u hospitaliziranih bolesnika ne smije se zaboraviti i važna uloga nefarmakoloških mjera koje uključuju smanjen unos soli, smanjenje tjelesne mase te prestanak pušenja (106).

8. REFERENCE

1. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. JAMA 2010; 303:2043.
2. World Health Organization (WHO). A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. WHO reference number: WHO/DCO/WHO/2013.2. April 2013.
3. Hrabak Žerjavić V., Kralj V., Dika Ž., Jelaković B., Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik, Vol.16 No.87/88 Lipanj 2010.
4. Jelaković, B. and Kuzmanić, D. and Rončević, T. and Boršo, G. and Laganović, M. and Vidović, M. (2000). Epidemiology of arterial hypertension in Croatia in 2000. Lijec Vjesn, 122(7-8), pp. 192-4.; Jelaković, B. and Kuzmanić, D. and Laganović, M. (2001). Epidemiology of arterial hypertension in Croatia EH-UH 2000. Lijec Vjesn, 123(11-12), pp. 334-6.
5. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go , Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update.
6. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the joint national committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure resetting the hypertension sails. Circulation 2003; 107:2993-4.
7. Bickley L, Szilagyi P. eds. Bates' guide to physical examination and history taking. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
8. Campbell P, Baker WL, Bendel SD, White WB. Intravenous hydralazine for blood pressure management in the hospitalized patient: Its use is often unjustified. J Am Soc Hypertens 2011; 5:473-7.
9. Decker WW, Godwin SA, Hess EP, Lenamond CC, Jagoda AS. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients with asymptomatic hypertension in the emergency department. Ann Emerg Med. 2006;47:237-249.
10. Shayne PH, Pitts SR, Severely increased blood pressure in the emergency department. Ann Emerg Med 2003;41:513-29.

11. Petek-Šter M. Arterijska hipertenzija. U: Švab I, Rotar-Pavlič D. Družinska medicina. – Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine, 2012. 9-16: 61-73.
12. Katić M, Švab I. i suradnici, Obiteljska medicina, Zagreb, naklada Alfa, 2013.
13. Kaplan NM, Victor RG. Hypertension in the population at large. In: Kaplan's Clinical Hypertension, 11th ed, Wolters Kluwer, Philadelphia 2014. 1.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31:1281.
16. Ahmed ME, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292:235.
17. Severe symptomless hypertension. Lancet 1989; 2:1369.
18. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive urgencies. Ann Intern Med 1987; 107:185.
19. Erceg M, Hrabak-Žerjavić V, Ivičević Uhernik A. Regionalne značajke arterijske hipertenzije u odraslog stanovništva Republike Hrvatske. Acta Med Croatica 2007;61 (3):293-8.
20. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I, et al. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj. Rezultati EH-UH studije. Acta Med Croatica 2007;61(3):287-92.
21. Mathers CD, Stein C, Fat DM, Rao C, Inoue M, Tomijima N, Bernard C, Lopez AD, Murray CJ. Global Burden of Disease 2000: Version 2 method and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper Series: No. 50. World Health Organization, October 2002.

22. Franklin ss, Khan SA, Wong ND, et al: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 100:354-360, 199.
23. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361:1629.
24. Wang NY, Young JH, Meoni LA, et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:643.
25. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009; 302:401.
26. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA* 2003; 290:2138). Depresija, čija incidencija je u porastu, pokazuje povezanost sa nastankom PH (Meng L, Chen D, Yang Y, et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens* 2012; 30:842.
27. Carnethon MR, Evans NS, Church TS, et al. Joint associations of physical activity and aerobic fitness on the development of incident hypertension: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension* 2010; 56:49.
28. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Risk factros for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study.*Hypertension* 2006; 47:162.
29. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RP, et al: Sympathetic overactivity in patinets with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327:1912-1918, 1992.
30. Davidson RA, Wilcox CS: Newer tests for the diagnosis of renovascular disease. *JAMA* 268:3353-3358, 1992.
31. Barvo EL: Primary aldosteronism: Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:2171-2283, 1994.
32. Brem A: Insights into glucocoricoid- associated hypertension. *Am J Kidney Dis* 37:1-10, 2001.

33. Barvo EL: Pheochromocytoma: New concepts and future trends: *Kideny Int* 40:544-556,1991.
34. Clyburn BE, DiPette DJ: Hypertension induced by drugs and other substances. *Semin Nephrol* 15:72-86, 1995.
35. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i sur. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and ESC. *J Hypertens* 2005;23:697-701.
36. O'Brien E, Asmar R, Beilin L i sur. Practice guidelines of the European society of hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697-701.
37. Vrdoljak A, Vrkić TZ, Kos J, Vitale K, Premuzić V, Laganović M, Jelaković B. Mjerenje arterijskoga tlaka - ne mari za male stvari, ostat će male stvari ?! Preporuke hrvatskoga referalnog centra za hipertenziju Centra za izvrsnost Europskog društva za hipertenziju. *Lijec Vjesn.* 2014 Jan-Feb;136(1-2):33-43.
38. Minutolo R., Agarwal R., Borelli S., Chiodini P., Bellizi V., Nappi F., Chronic renal disease, *Arch Intern Med.*, 2011.
39. Vrdoljak A, Željko Vrkić T., Kos J., Vitale K., Premužić Vedran, Laganović Mario, Jelaković B., Mjerenje arterijskoga tlaka – ne mari za male stvari, i ostat će male stvari?!, Preporuke hrvatskoga referentnog centra za hipertenziju, Centra za izvrsnost Europskog društva za hipertenziju, Zavod za arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Kliničkogbolničkog centra, Zagreb, 2014.
40. Robert L. Haynie, M.D., Ph.D., and Jackson T. Wright, Jr., M.D., Ph.D. Non-drug therapy of hypertension, 2002.
41. Katzung B. glavni urednik, Trkulja V., Klarica M., Šalković-Petrišić M. urednici hrvatskog izdanja, Temeljna i klinička farmakologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2011.
42. Nordin M, Fagius J. Effect of noxious stimulation on sympathetic vasoconstrictor outflow to human muscles. *J Physiol* 1995;489:885-94.
43. Weinberger MH, Fineberg NS, Sodium and volume sensitivity of blood pressure, age and pressure change over time. *Hypertension* 1991;18:67-71.

44. Jones D, O'Reilly P, George N, Barnard R. Reversible hypertension associated with unrecognised high pressure chronic retention of urine. *Lancet* 1987;329:1052-4.
45. Treating acute hypertension in the hospital: A lacuna in guidelines. *Hypertension* 2011;57:18-20.
46. Khan NA, Campbell NR, Frost SD, Gilbert K, Michota FA, Usmani A, et al. Risk of intraoperative hypotension with loop diuretics: A randomized controlled trial. *Am J Med* 2010;123:1059; e1-159. e8.
47. POISE Study Group. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
48. Weder AB, Erickson S. Treatment of hypertension in the inpatient setting, 2010;12:29-33.
49. Janković S., Polić S., Petričević A., Bačić A., Odabrana poglavlja iz hitne medicine, Split 1998.
50. Clyburn BE, DiPette DJ: Hypertension induced by drugs and other substances. *Semin Nephrol.* 15:72-86, 1995.
51. Decker WW, Godwin SA, Hess EP, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients with asymptomatic hypertension in the emergency department. *ANN Emerg Med.* 2006;47:237-249.
52. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:2037-144.
53. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health AND Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1056.
54. Vanhanen H, Thijs L, Birkenhanger W, et al. Associations of orthostatic hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:1057.

55. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNCC 8). *JAMA* 2014; 311:507.
56. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281.
57. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981.
58. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drug in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751.
59. Lindholm LH, Calberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545.
60. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl J Med* 2008; 359:2417.
61. Fletcher AE, Bulpitt CJ. How far should blood pressure be lowered? *N Engl J Med* 1992; 326: 251-4.
62. Hypertension in diabetes, Bryan Williams, United Kingdom, 2003.
63. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committee Working Group. *Am J Kidney Dis* 36:646-661, 2000.
64. American Diabetes Association Position Statement. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 134-47; 199-201.

65. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RP, et al: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327:912-918, 1992.
66. Smith MC, Dunn MJ: Role of the kidney in blood pressure regulation. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (EDS): *The principles and Practice of Nephrology*. Philadelphia, B.C. Decker, 1995, pp 362-370.
67. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, et al: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systemic overview of randomized placebo- controlled trials. *Am J Kidney Dis* 35:695-707, 2000.
68. Peterson JC, Adler S, Burkhardt JM, et al: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: Modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 123:754-762, 1995.
69. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients: Importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 32:720-724, 1998.
70. Mailloux LU, Haley WE: Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J KIDNEY Dis* 32:705-719, 1998.
71. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2 (Suppl) (2012), pp. 337–414.
72. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–252.
73. . Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 337–414.
74. Morton RL, Howard K, Webster AC et al. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2258–2269.

75. Hoorn EJ, Walsh SB, Unwin RJ, Ellison DH. Hypertension after kidney transplantation: calcineurin inhibitors increase salt-sensitivity. *J Hypertens*. 2012;30(4):832-3; Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(2):331-41.
76. Castillo-Lugo JA, Vergne-Marini P. Hypertension in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2005; 4: 252.
77. Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl. 1): 121.
78. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011.
79. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-1712.
80. Ferrer RL, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: A review. *Obstet Gynecol* 2000; 96:849-860.
81. *Am International J Women s Cardiovascular Health* 2014;4: 105-145.
82. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999; 318: 1332-1336.
83. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl Med J* 1996; 257-265.
84. Steyn DW, Odendaal HJ, Radnomized controlled trial od ketanserin and asirin in revention od preeclampsia. *Lancet* 1997; 350: 1267-1271.
85. Butters L. Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *Br. Med J* 1990; 301: 587-589.
86. ESC-ESH Guidelines 2013, Hypertensive emergencies and urgencies.
87. Đelmiš J., Ivanišević M., Hipertenzija u trudnoći, Zagreb, 2002.
88. Padilla Ramos A, Varon J. Current and newer agents for hypertensive emergencies. *Cur Hypertens Rep* 2014; 16:450.

89. Elliot WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48:316.
90. Kitiykara C, Guzman NJ: Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 9:133-142, 1998.
91. Cygan R, Waitzkin H. Stopping and restarting medications in the perioperative period. *J Gen Intern Med* 1987; 2:270.
92. Colson P, Saussine M, Seguin JR, et al. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with ACE inhibitors. *Anesth Analg* 1992; 74:805.
93. Coriat P, Richer C, Douraki T, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994; 81:299.
94. Bertrand M, Godet G, Meerschaer K, et al. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg* 2001; 92:96.
95. Zuccala G, Pahor M, Landi F, et al. Use of calcium antagonists and need for perioperative transfusion in older patients with hip fracture: observational study. *BMJ* 1997; 314:643.
96. Ram CV, Holland OB, Fairchild C, Gomez-Sanchez CE. Withdrawal syndrome following cessation of guanabenz therapy. *J Clin Pharmacol* 1979; 19:148.
97. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990; 263:1653.
98. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1713.
99. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1789.
100. Gal TJ, Cooperman LH. Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth* 1975; 47:70.

101. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979; 50:285.
102. Gal TJ, Cooperman LH. Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth* 1975; 47:70.
103. Kaplan NM. Treatment of hypertension: Drug therapy. In: *Kaplan's Clinical Hypertension*, 9th ed, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore 2006. P. 290.
104. Gal TJ, Cooperman LH. Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth* 1975; 47:70.
105. Win Myint Aung, Shreevinaya V. Menon & Barry J. Materson. Management of hypertension in hospitalized patients. *Hypertension* 2003; 42:1206.
106. Axon RN, Garrell R, Pfahl K, Fisher JE, Zhao Y, Egan B, Weder A. Attitudes and practices of resident physicians regarding hypertension in the inpatient setting. *J Clin Hypertens* 21;12:246-252.

9. ZAHVALA

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima koji su u svakom trenutku bili uz mene, bratu Amiru koji mi je pomogao oko ovoga rada, svojim prijateljicama Maji, Sandri, Anji i Petri koje su mi uljepšale studentski život i mentorici Živki Dika na odvojenom vremenu i potpori.

10. ŽIVOTOPIS

Leonora Muhadri studentica je šeste godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Rođena je 30. listopada 1989. u Đakovici, Republici Kosovo. Živi u Zagrebu od 1998. gdje je pohađala Osnovnu školu Davorina Trstenjaka u Zagrebu u razdoblju od 1998. do 2005. godine. Srednju školu, Škola za medicinske sestre Vinogradska, upisala je 2005. godine, a maturirala je 2009. godine. Te iste godine je upisala prvu godinu na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Drugu godinu je upisala 2010. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Aktivno se koristi albanskim, engleskim i njemačkim jezikom, u govoru i u pismu. Od praktičnih vještina, snalazi se u radu s pacijentima, s obzirom da je pohađala Školu za medicinske sestre te u istoj usvojila praktične i komunikacijske vještine svojstvene medicinskoj sestri. U slobodno vrijeme voli putovati u svoje rodno mjesto, učiti jezike, baviti se fizičkim aktivnostima i provoditi vrijeme s obitelji i prijateljima.